

ANNÉE 1931

THÈSE 238 N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

FRANÇOIS VENUTOLO

de la Faculté de Médecine de Paris

Diplômé de Médecine Coloniale

Né à Castelnuovo di Conza (Italie), le 22 Janvier 1906

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

DIPHTÉRIE CUTANÉE

Président : M. TANON, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1931

THESE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

V. 1

ANNÉE 1931

THÈSE

N° _____

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE (DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

FRANÇOIS VENUTOLO

de la Faculté de Médecine de Paris

Diplômé de Médecine Coloniale

Né à Castelnuovo di Conza (Italie), le 22 Janvier 1905

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

DIPHTÉRIE CUTANÉE

Président : M. TANON, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1931

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie.	ROUVIÈRE
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimental.	GRÉGOIRE.
Physiologie.	BINET.
Physique médicale.	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ
Bactériologie.	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.	CLERC.
Pathologie chirurgicale.	LENORMANT.
Anatomie pathologique.	ROUSSY.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique.	LŒPER.
Hygiène et médecine préventive.	TANON.
Médecine légale.	BALTHAZAR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée.	RATHERY.
Hydrologie, thérapeutique et climatologie	M. VILLARET.
Clinique médicale.	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.	NCBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.	TEISSIER.
Clinique chirurgicale.	DELbet.
	CUNÉO.
	LEJARS.
Clinique ophtalmologique.	GOSSET.
Clinique urologique.	TERRIEN.
	LEGUEU
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	SEBILEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale.	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD
Professeur sans chaire.	MAUCLAIRE

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	MM.
ALAJOUANINE . . . Neurologie et psy- chiatry.	LABBÉ (Henri). . . Chimie biologique.
AUBERTIN . . . Pathologie médicale.	LAROCHE (Guy). Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri). Pathologie médicale.	LEMAITRE. Oto-rhino-laryngolo- gie.
BROCQ. Pathologie chirurgi- cale.	LEVEUF. Pathologie chirurgie.
BRULÉ. Pathologie médicale.	LÉVY-VALENSI. . . Neuro-psychiatrie.
CADENAT Pathologie chirurgi- cale.	LIAN. Pathologie médicale.
CATHALA Pathologie médicale.	MILLOT Histologie.
CHABROL Pathologie médicale.	MONDOR. Pathologie chirurgie.
CHEVALLIER . . . Pathologie médicale.	MOREAU Pathologie médicale.
DE GAUDART D'ALLAINES Pathologie chirurgi- cale.	MOULONGUET. . . Pathologie chirurgie.
DOGNON. Physique.	MOURE. Pathologie chirurgie.
DONZELOT. . . . Pathologie médicale.	MULON. Histologie.
ÉCALLE Obstétrique.	N Physiologie.
FEY Urologie.	OBERLING. . . . Anatomie pathologie
GARNIER. Pathologie expéri- mentale.	OLIVIER. Anatomie.
GASTINEL. . . . Bactériologie.	PIÉDELIEVRE. . . Médecine légale
GATELLIER . . . Pathologie chirurgi- cale.	PORTES. Obstétrique.
GIROUD Histologie.	QUÉNU. Pathologie chirurgi- cale.
HARVIER. Pathologie médicale.	RICHET Physiologie.
HAZARD. Pharmacologie.	SAUNIÉ Chimie biologique.
HOVELACQUE. . . Anatomie.	SÉZARY Dermatologie et sy- philigraphie.
HUTINEL. Pathologie médicale.	VALLERY-RADOT (Pasteur). . . . Pathologie médicale.
HUGUENIN . . . Anatomie pathologi- que.	VAUDESCAL. . . Obstétrique.
JOANNON Hygiène.	VELTER. Ophtalmologie.
	VERNE. Histologie.
	VIGNES Obstétrique

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	MM.
BUSQUET Pharmacologie.	NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
GUÉNIOT. . . . Obstétrique.	RETTERRER. . . . Histologie.
LEQUEUX Obstétrique.	ZIMMERN Physique.
LEROUX. Anatom. patologique.	

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM	
ABRAMI	} Clinique médicale	HEITZ-BOYER . . .	} Clinique chirurgicale (suite)
CHIRAY		MATHIEU	
DEBRÉ		MOCQUOT	
DUVOIR		PROUST	
FISSINGER		SCHWARTZ	
LIGNEL-LAVASTINE . . .		LE LORIER	
BASSET	} Clinique chirurgicale	LÉVY-SOLAL	} Clinique obstétricale
CHEVASSU		METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	}	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidents du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT		Éducation physique.
LEDoux-LEBARD		Radiologie clinique
WEILL-HALLÉ		Puériculture.

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

*En bien faible témoignage de notre
profonde affection, nous leur dé-
dions ce modeste travail qui consac-
re leur vie.*

A MA GRAND'MÈRE

A MON BEAU-FRÈRE

Gage de sincère affection.

A MES FRÈRES ET SOEURS

A MES ONCLES ET TANTES

*A tous ceux qui se sont intéressés
à moi.*

A MES AMIS

A M. LE PROFESSEUR TANON
PROFESSEUR D'HYGIÈNE A LA FACULTÉ
PROFESSEUR A L'INSTITUT DE MÉDECINE COLONIALE
DE PARIS
MÉDECIN CHEF DES SERVICES D'HYGIÈNE
DE LA PRÉFECTURE DE POLICE
CONSEILLER TECHNIQUE SANITAIRE
DU MINISTÈRE D'HYGIÈNE
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse, en témoignage de notre pro-
fonde gratitude.*

A M. LE DOCTEUR MILIAN
MÉDECIN DE L'HOPITAL ST-LOUIS

*Qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse, qu'il trouve ici l'expression
de toute notre reconnaissance.*

A NOTRE MAITRE
LE PROFESSEUR A. LEMIERRE
PROFESSEUR DE BACTÉRIOLOGIE A LA FACULTÉ
MÉDECIN DE L'HOPITAL BICHAT

*Nous adressons l'expression de nos
plus vifs remerciements pour l'ac-
cueil bienveillant qu'il nous a tou-
jours réservé.*

A M. LE DOCTEUR GARRELON
CHEF DES TRAVAUX DE PHYSIOLOGIE DE LA FACULTÉ

*En témoignage de toute notre
reconnaissance.*

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

M. LE PROFESSEUR WIDAL (*in memoriam*).
M. LE PROFESSEUR HARTMANN.
M. LE DOCTEUR LAUNAY.
M. LE DOCTEUR HALBRON.
M. LE DOCTEUR LESNÉ.
M. LE DOCTEUR CATALA.
M. LE DOCTEUR LORTAT-JACOB.
M. LE PROFESSEUR GUILLAIN.
M. LE PROFESSEUR SÉBILEAU.
M. LE PROFESSEUR TERRIEN.
M. LE PROFESSEUR CLAUDE.
M. LE PROFESSEUR LEGUEU.
M. LE PROFESSEUR TEISSIER.

A MES MAÎTRES
DE L'INSTITUT DE MÉDECINE COLONIALE

Introduction

La diphtérie cutanée nous paraissant à l'heure actuelle une affection sinon très rare, du moins peu fréquente, il nous a semblé intéressant, sous les conseils du Docteur MILIAN chez qui nous avons récemment observé un cas de diphtérie primitive de la face, d'esquisser dans ce modeste travail, ce qui a trait à la question.

Nous la présentons sous ces deux formes particulières : 1°) au cours de l'angine diphtérique, cas le plus fréquent, où elle n'est que l'extension de la maladie à la peau ; 2°) et surtout, cas extrêmement rare, où elle est localisée d'emblée à la surface cutanée, sans bacilles dans la gorge et le nez.

Parfois elle peut compliquer une affection cutanée banale, impétigo, prurigo, ecthyma, pemphigus..., alors le diagnostic est rendu difficile, car aucun signe clinique n'attire l'attention, il n'y a pas de fausses membranes, seul le laboratoire dans ce cas est d'un précieux secours. Plus fréquemment, elle se manifeste au niveau de la peau, au niveau de plaies, par la formation de fausses membranes caractéristiques ; le diagnostic clinique est ici facile

à faire ; d'ailleurs cette forme typique de la diphtérie cutanée a été mise en évidence d'une façon magistrale par Trousseau.

Au point de vue bactériologique pur, nous nous sommes tenus strictement, à exposer les différentes théories émises jusqu'à aujourd'hui sur la variabilité morphologique du bacille de Löffler dans les lésions cutanées et à rappeler les faits cliniques et expérimentaux, en rapport avec la question, qui nous ont paru d'un certain intérêt.

Nous avons voulu insister quelque peu sur la question thérapeutique autant curative que préventive, car il semble qu'elle soit la seule arme suffisamment efficace que nous ayons pour lutter contre toute affection diphtérique aussi bien de la gorge que de la peau.

En présence de toute plaie chronique, suspecte, nous demandons qu'un examen microscopique, et même un ensemencement sur sérum soit fait, en vue d'aider utilement la clinique, par un diagnostic précoce, et précis ; surtout pour que l'institution d'une thérapeutique spécifique, intensive, évite les pires complications aux malades.

Telles sont les grandes lignes que nous avons voulu suivre pour l'édification de cette thèse.

Historique

C'est à Chomel, en 1759, que l'on doit la première observation de diphtérie cutanée. Avant lui les différents auteurs ne s'étaient occupés que de l'angine diphtérique, dont ils n'avaient cessé de relater les méfaits au cours des diverses épidémies.

Les auteurs Anglo-Américains, Starr, Samuel Bard, en 1779, et plus tard en France, Bretonneau, puis Trousseau, publièrent de nombreux cas où ils purent mettre en évidence, au cours d'épidémies d'angine diphtérique, l'existence de fausses membranes caractéristiques sur la peau des malades.

Dans son *Traité de la Diphtérie*, Bretonneau dit : « J'aurais à peine indiqué des faits qui semblent avoir peu de rapport avec mon sujet, si une affection couenneuse de la peau, toute semblable à celle que je viens de décrire, et qui envahissait jusqu'aux plaies des vésicatoires, ne s'était montrée comme un symptôme grave qui avait fréquemment accompagné ceux de l'angine maligne dans deux épidémies observées l'une par Starr dans le comté de Cornouailles, l'autre par Samuel Bard, à New-York. »

Au fur et à mesure que se développent les méthodes d'investigations bactériologiques, l'étude de la diphtérie cutanée devient plus aisée. En 1879, G Jenner publie 3 cas d'infection diphtérique, l'un surajouté à un pemphigus, les deux autres compliquant des plaies de jambes. Quatre ans plus tard, Klebs, Löffler, isolent des proliférations pseudo-membraneuses le bacille qui porte leur nom, et depuis, une foule innombrable de savants ont pu le mettre en évidence au niveau des plaies, et des affections les plus variées, de la surface cutanée.

En 1892, Brunner sur 100 malades, trouve 3 fois le bacille de Löffler ; dans deux de ces cas il y avait des fausses membranes, dans le troisième rien ne laissait suspecter cliniquement sa présence.

Quelques années plus tard, Thorn, Sudeck, Pawlowski publient leurs travaux sur la question, et décrivent un batonnet, immobile, court, Gram positif, non pathogène pour l'homme et l'animal.

Han et Révol, en 1901, citent deux observations, dont l'une personnelle, de panaris des doigts avec présence de bacille diphtérique dans le pus. Après eux, Slater, Knowless, Frescoln, Zullig, Deutschlander, décrivent des cas d'ulcération chronique de la peau avec bacille de Löffler.

P. L. Marie, en 1918, rapporte le cas d'un soldat suivi pendant la guerre, dont l'une de ses nombreuses blessures était riche en bacille diphtérique, et qui fut guéri par la sérothérapie.

A Kiel, Anschutz et Kissalzt observent trois mala-

des avec mauvais état général, et dans leurs plaies un grand nombre de bacilles diphtériques.

Généralisant leurs recherches, ces mêmes auteurs décèlent ce bacille 15 fois sur 90 malades convalescents, 12 fois sur 60 autres ambulants.

A la même époque, Weinert, à Magdebourg, dans les plaies de près de 500 malades, découvre 286 fois l'agent pathogène de la diphtérie.

Barber, Knoth et plus tard Perry, en 1920, rapportent plusieurs observations de diphtérie cutanée, pendant qu'Hoffmann, en Allemagne, publie une statistique basée sur l'examen de 400 cas, où il dit avoir trouvé le bacille diphtérique au taux de 15 %.

Plus tard, Rhode, signale non seulement l'existence du bacille de Löffler, dans les affections cutanées, mais un autre microbe voisin auquel il donne le nom de « Bacille dermatophile ». Greenbaum, Radice, Landau ne cessent de s'intéresser à la question, surtout au point de vue bactériologique ; en 1928, Goodall et Washbourn mentionnent plusieurs cas de diphtérie cutanée des doigts ; l'année d'après des auteurs allemands publient deux observations de diphtérie cutanée primitive, survenues l'une au cours d'un eczéma, l'autre d'un prurigo, sans présence de bacilles dans la gorge de ces malades.

Enfin, signalons le cas observé, à l'hôpital St-Louis, dans le service du Docteur Milian, de diphtérie cutanée primitive de la face chez un nourrisson de quatre mois, au mois de mars 1931.

Etude Bactériologique

C'est en 1883 que pour la première fois Klebs démontrait dans les fausses membranes l'existence d'un batonnet spécial auquel il attribuait un caractère spécifique dans l'étiologie de la diphtérie.

L'année d'après, Löffler cultivait ce germe, l'isolait sur des milieux spéciaux ; mais il hésitait à le considérer comme l'agent spécifique de la maladie, l'ayant rencontré fréquemment dans le pharynx des individus sains ou atteints d'affections diverses.

Ce bacille fut plus tard l'objet de nombreuses recherches, parmi lesquelles il convient de signaler celles de Roux et Yersin. Ceux-ci voulant démontrer la spécificité du microbe, reproduisent à l'aide de culture la diphtérie expérimentale, et provoquent chez les animaux des paralysies identiques à celles qu'on observe en clinique humaine ; de plus, ils étudient sa toxine, et tous ces beaux travaux sont le point de départ de la sérothérapie antidiphtérique, en 1894, qui, à l'heure actuelle, a sauvé tant de vies humaines.

Bien que le bacille de Klebs-Löffler soit connu aujourd'hui comme l'agent spécifique de la diphtérie,

il n'en est pas moins vrai qu'on trouve assez souvent dans le pharynx, le nez, et sur la peau des individus des batonnets présentant les mêmes caractères généraux que le bacille diphtérique. Ces bâtonnets appelés différemment suivant les auteurs : bacille pseudo, para diphtérique, bacille dermophile... Les uns ont voulu voir en eux des bacilles nettement distincts du vrai Löffler (Dualistes) ; les autres (Unicistes) ont voulu les voir comme une forme variable du vrai bacille diphtérique, atténué dans sa virulence (Roux-Yersin).

Cette question des bacilles pseudo-para diphtériques est une des plus controversées de la bactériologie ; elle s'est encore compliquée dans ces dernières années avec les recherches de De Simoni, Veillon, et Hallé, de Barbier qui, considèrent qu'à côté du bacille pseudo-diphtérique vrai, qui n'est peut-être qu'un bacille diphtérique atténué, il existe une ou plusieurs autres espèces microbiennes qui n'ont rien de commun avec lui (bacille pseudo-diphtérique commun de Veillon et Hallé, B. en navette de Barbier...).

Actuellement on tend à réunir en une seule espèce purement conventionnelle d'ailleurs, dit bacille d'Hoffmann, tous les pseudo ou para-diphtériques trouvés chez l'homme et les animaux ; mais ce qui fait la difficulté du diagnostic, c'est la variabilité relative de la morphologie du bacille de Löffler, et la présence de bacilles voisins (B. d'Hoffmann, B. cutis commune, dermophile...).

Voyons les caractères propres à chacun de ces bacilles.

BACILLE DE LÖFFLER OU CORYNEBACTÉRIUM
DIPHTÉRIOE

Morphologie. — Bâtonnets immobiles, de dimensions variables suivant les échantillons ; groupés en amas, en V, en palissade, en paquet d'épingles ; bâtonnets droits ou incurvés, à extrémités arrondies, parfois renflées en massue (aspect en haltère).

On en distingue 3 variétés : longue, 4 à 5 μ ; moyenne, 3 à 4 μ , et courte, 2 μ environ.

Colorants. — Se colore par toutes les couleurs basiques d'aniline : Gram positif, mais perd son Gram sous l'action prolongée de l'alcool (caractère important).

Présente des corpuscules métachromatiques de Babès-Ernst.

Culture. — Sur gelose, bouillon, gélatine, pousse légèrement à la T°. optima de 37°.

Sérum de bœuf coagulé (milieu de choix), pousse en 18 heures à 37°, sous forme de colonies rondes, blanc grisâtre, grosses comme une tête d'épingle, à centre plus sombre que la périphérie.

Sur gélose glucosée de Veillon. — Anaérobie facultatif (caract. import.) et virage au rouge. En

piqûre : développement sans étalement, en surface ; en masse : développement de petites colonies dans toute l'épaisseur de la gélose, dans la profondeur comme à la surface. Les colonies superficielles ne s'étaient pas à l'air libre.

Propriétés biologiques. — Grande résistance vitale quand la culture est desséchée ; très sensible aux antiseptiques.

Dans les fausses membranes desséchées, la résistance est très grande. D'après Roux et Yersin, des fausses membranes desséchées et mises à l'obscurité peuvent donner des cultures positives après plusieurs mois ; mais si ces fausses membranes sont exposées à la lumière, la vitalité est moins considérable.

Virulence. — Variable suivant les cas et les colonies.

L. Martin a montré que les formes longues étaient habituellement les plus virulentes, les courtes étant les moins actives ; mais cette règle comporte des exceptions, le bacille long peut être avirulent et le court virulent.

Roux et Yersin ont réussi à faire récupérer la virulence à un bacille atténué, en cultivant en présence d'un streptocoque un bacille de Löffler ne provoquant qu'un léger œdème au point d'inoculation chez le cobaye ; ainsi associé, il tuait l'animal

après injection, avec tous les symptômes de la diphtérie expérimentale.

Plus tard, Trump, puis Bardoch ont exalté la virulence, le premier en inoculant au cobaye des bacilles peu actifs, mélangés à une petite quantité de toxine diphtérique ; le deuxième après 25 passages chez le chien.

Sucres. — Tous les auteurs admettent que, quel que soit le milieu utilisé, le bacille de Löffler fermente constamment le glucose, lévulose, maltose, galactose, et ne fermente pas le saccharose, lactose, mannite, dulcité.

Inoculation expérimentale. — Inoculé au cobaye, le bacille de Löffler le tue en 2 à 4 jours environ, avec les lésions suivantes :

OEdème gelatiniforme, riche en b. diphtériques ; viscères tuméfiées, oedématiés ; surrénales volumineuses et hémorragiques.

BACILLE D'HOFFMANN OU CORYNEBACTERIUM COMMUNE

Morphologie. — Bacille court, en navette, groupé en amas, en V ; corps légèrement renflé ; extrémités un peu effilées.

Coloration. — Gram positif, persistant même après décoloration très poussée (caractère important).

Culture, Bouillon. — Culture abondante ; pas de voile en surface. Trouble homogène.

Gélatine. Développement assez rapide.

Gélose ordinaire. Colonies plus abondantes.

Sérum de bœuf coagulé. Colonies moins riches, plus tardives, plus crémeuses.

Gélose glucosée de Veillon. Aérobie strict. (caract. import.), développement en surface seulement. Pas de virage au rouge.

Sucres. — Pas de fermentation.

Inoculation expérimentale. — Presque nulle sur le cobaye ; parfois léger œdème passager qui disparaît en 48 heures.

BACILLE CUTIS COMMUNE OU CORYNEBACTERIUM
CUTIS COMMUNE

Morphologie. — Formes du bacille de Löffler, mais plus allongées. Extrémités en massue. Formes longue, moyenne et courte ; vit sur la peau, dans les fosses nasales, sur la conjonctive.

Coloration. — Gram positif, persistant, malgré forte décoloration par l'alcool. Granulations polaires.

Gélose glucosée Veillon. — Pousse à la fois en profondeur et en surface.

Sucres. — Fermentation variable ; tantôt rien, tantôt fermente le glucose, lévulose, comme le B.

de Löffler ; fermente le saccharose (différent du Löffler) ; ne fermente jamais le lactose, mannite.

Inoculation expérimentale.— Nulle sur le cobaye.

Les différents auteurs qui se sont intéressés à la question de la diphtérie cutanée, et étudié morphologiquement, biologiquement, son agent pathogène n'ont pas abouti aux mêmes résultats. Lœwen et Reinhardt, sur 224 cas examinés, trouvent 128 fois le bacille de Löffler ; ils l'identifient par fermentation acide du bouillon glucosé et par la virulence ; dans ce dernier cas, 25 fois seulement il le fut vis-à-vis du cobaye.

En 1921, Rhode, sur 116 malades, rencontre 6 fois le vrai Löffler, et 18 fois un bacille voisin, appelé par lui « Dermophile ». Landau, 3 ans plus tard, étudiant bactériologiquement les plaies de 170 patients, trouve 31 fois du Löffler ; 27 fois ils sont Gram positifs, 4 fois Gram douteux ; 24 fois ils fermentent le saccharose et le lévulose, 4 fois ne fermentent aucun sucre ; et jamais ils ne se sont montrés virulents.

« Morphologiquement, dit-il, dans un grand nombre de cas ces germes isolés affectaient les caractères des pseudo-diphtériques, dans d'autres ceux de vrais Löfflers ».

Lubinski, désirant avoir une interprétation logique de ces faits, étudie systématiquement les caractères microscopiques et biologiques de 59 cultures

pures, de germes prélevés sur les plaies de malades en voie de guérison ; 18 fois il isole des bacilles qui, par tous leurs caractères, ressemblaient au vrai Löffler ; 41 fois des bacilles différents de celui-ci, et des pseudo-diphthériques, mais qui, néanmoins, avaient certaines ressemblances avec le Löffler et qu'il dénomme paradiphthériques.

« Ceux-ci, dit-il, étaient immobiles, Gram +, plus courts et plus trapus que les vrais Löffler, se groupant en amas, en V, jamais en chaînettes, fermentaient le saccharose et étaient avirulents pour l'homme et les animaux ».

En 1923, L. Radice, favorisé par le hasard de la clinique, observe des malades affectés de lésions cutanées dans lesquelles il put trouver des bacilles de Löffler, et, par des examens microscopiques et biologiques souvent répétés, suivre leur évolution, leur transformation chez ces malades. Citons une de ces nombreuses observations :

OBSERVATION

J... Darm., se présente le 7 février 1923 porteur d'une plaie au niveau du tendon d'Achille. Ce même jour un examen bactériologique fait, montre sur lame des bacilles longs, Gram positif et qui en culture pure, isolés, ont été reconnus comme de vrais Löfflers. Jusqu'à la guérison de la plaie, c'est-à-dire pendant plus d'un mois, on fait des examens répétés toutes les 24-48 heures. Pendant les quinze premiers jours, ceux-ci permirent d'identifier toujours le vrai Löffler ; puis petit à petit on s'aperçu que ces bacilles d'abord longs,

devenaient plus courts, plus trapus, perdaient leurs granulations, leurs caractères de groupement, pour ressembler aux para-diphtériques. A mesure qu'on obtenait la guérison de la plaie, on assistait à la disparition progressive de tous les caractères des bacilles, aussi bien en culture, que vis-à-vis du cobaye.

Expérimentalement, ce même auteur prélève de la gorge de patients atteints d'angine des bacilles de Löffler typiques, dont il ensemence les cultures sur les plaies de 6 malades chroniques.

Tous les jours ou tous les deux jours, il fait des prélèvements sur chacun de ces malades, en vue d'examens bactériologiques, et cela pendant plusieurs mois. Ainsi, il a pu suivre l'évolution de ces bacilles de Löffler, et noter leur transformation morphologique, leur action différente en culture, et leur perte de virulence vis-à-vis du cobaye.

De l'étude de ces faits cliniques et expérimentaux, il conclut à la grande susceptibilité du bacille de Löffler de se transformer, de modifier ses caractères sur les plaies des malades. « Aux deux extrémités de cette gamme de variation, dit-il, se trouve d'une part un bacille diphtérique typique, virulent, de l'autre un bacille avirulent (« paradiphtérique de Lubinski, dermatophile de Rhode »).

Cette particularité du bacille de Löffler avait déjà frappé l'attention de nombreux savants (Bernhardt, Saneth, Lubinski), et le dernier de ceux-ci, Landau, émit l'hypothèse que les bacilles para-diphtériques

des plaies pouvaient provenir de vrais bacilles de Löffler transformés dans leur étiologie et leur virulence. Des faits expérimentaux rapportés par L. Radice, il semble que l'hypothèse de Landau soit vérifiée.

Si ce problème a tant d'intérêt, abstraction faite du point de vue général, c'est que la recherche des « porteurs de germes » dans la prophylaxie de la diphtérie expose à considérer comme bacille diphtérique le pseudo-diphtérique innocent qui végète aussi bien dans la bouche que sur la peau de tout le monde ; surtout qu'au cours de ces dernières années on a abusé de l'épithète de porteurs de germes.

L. Martin a montré qu'au point de vue clinique, le porteur sain n'existe pas, et qu'en réalité la contagion de la diphtérie est entretenue soit par des convalescents, soit par des porteurs de rhinite ou d'angine frustes.

Que l'on admette avec Löffler qu'il existe un bacille pseudo-diphtérique auquel on peut donner le nom de bacille d'Hoffmann, ou qu'avec Roux, Yersin, Lesieur, Philibert, l'on estime que le bacille d'Hoffmann n'est qu'un bacille diphtérique atténué, dégradé, peu importe ; au point de vue pratique, nous devons nous demander s'il est possible (et par quels moyens) de distinguer le bacille dit pseudo-diphtérique du vrai Löffler. Nous verrons que la question n'est pas plus facile à résoudre.

Pour les Dualistes, le bacille pseudo-diphtérique se distingue du vrai par les caractères suivants :

Le pseudo-diphthérique serait court, sans corpuscules de Babès ; acidifierait le bouillon et donnerait une réaction locale au cobaye préalablement immunisé par le sérum antidiphthérique (réaction de Spronk).

Pour les unicastes (Roux, Yersin, Lesieur, Philibert), ces caractères sont insuffisants, car le pseudo-diphthérique peut être long, présenter des corpuscules, et inversement le bacille diphthérique peut être court, donner une réaction de Spronck positive.

Le procédé indiqué par L. Martin et Loiseau n'a guère plus de valeur : le B. diphthérique fait fermenter le glucose et pousse en anaérobie ; le pseudo-diphthérique sur gélose Veillon ne pousse que dans le tiers supérieur et ne modifie pas la coloration du milieu.

Le bacille cutis commune qui est un pseudo-diphthérique est anaérobie et fait fermenter le glucose.

La virulence elle-même ne peut servir au point de vue absolu à différencier le bacille diphthérique du pseudo. Dans des recherches très intéressantes, Lesieur est parvenu avec un pseudo-diphthérique à obtenir des paralysies chez le cobaye : d'autre part, on sait que certains bacilles diphthériques sont parfois dépourvus de virulence. (Nicolle, Loiseau, Mac-Conkey).

Pour Philibert, le bacille diphthérique serait vraisemblablement un saprophyte de l'homme et de certains animaux, et dans certaines circonstances acquiert une virulence qui le rend pathogène ; mais

pratiquement, dit-il, cette conception théorique est plutôt gênante. « Il semble que le meilleur critérium est encore l'absence de virulence pour le cobaye, car dans ce cas, un diphtérique non virulent ne paraît pas plus dangereux qu'un pseudo-diphtérique ».

En conclusion, deux grandes théories sont en présence : d'une part les Dualistes avec Löffler, qui admettent l'existence de bacilles voisins du bacille diphtérique mais différents de lui par certains caractères ; de l'autre les Unicistes avec Roux-Yersin, qui prétendent que c'est le même bacille diphtérique qui, sous l'influence de circonstances particulières, se transforme peu à peu en un bacille à caractères différents, de même qu'ils font valoir que ce bacille peu virulent peut recouvrer sa propriété virulente par simple association au streptocoque (Roux-Yersin), par passages multiples sur les animaux (Bardoch), par mélange à une petite quantité de toxine diphtérique (Trump).

Anatomie Pathologique

Ce qui caractérise la diphtérie cutanée, c'est l'existence de la fausse membrane ; à son niveau les bacilles sécrètent leur toxine, qui se répand par la suite dans l'organisme produisant des modifications dans les différents organes.

Localement le bacille diphtérique s'implante sur une muqueuse, un épiderme déjà lésé ; cette lésion primitive peut être minime, mais doit exister pour que le microbe puisse s'y développer. En vivant, et sécrétant ses poisons, le bacille de Löffler provoque une réaction de l'organisme qui se traduit par la formation d'un exsudat le plus souvent : la fausse membrane est ainsi constituée. A sa partie la plus superficielle se trouve les microorganismes, puis au dessous une zone de cellules mortes enserrées dans les mailles incomplètes de fibrine, enfin une couche de cellules vivantes mais malades, englobées dans les mailles de fibrine mieux formées.

Dans la partie plus profonde, les vaisseaux sont dilatés, gorgés de globules ; par place il y a de petites hémorragies.

A distance. — Les lésions portent sur les ganglions qui sont augmentés de volume, sur le foie, les reins, les surrénales, la rate, le cœur. Tous ces organes présentent des altérations spéciales à la diphtérie qui peuvent se résumer ainsi :

Les capillaires sont congestionnés, dilatés, avec présence de foyers hémorragiques ; plus rarement on trouve des lésions d'endo et de péri-artérite.

Le parenchyme de ces différents organes est parsemé de nodules infectieux et on note de la dégénérescence ou de la nécrose de certaines cellules.

Lésions tardives. — Elles s'installent plus tard et apparaissent au moment des paralysies, dans le système nerveux. D'autres se montrent plus tard encore, telles sont par exemple certaines lésions du muscle cardiaque qui continuent leur évolution longtemps après le début de l'intoxication.

En un mot, le bacille diphtérique sécrète un produit toxique qui agit non seulement sur place, mais encore et surtout à distance déterminant des dégâts généraux qui sont d'une très grande gravité.

Diphtérie cutanée secondaire à l'angine diphtérique

La diphtérie cutanée peut se voir sous deux aspects différents; le plus souvent elle est concomitante d'une angine diphtérique ; plus rarement elle est primitive d'emblée, sans qu'il y ait rien de particulier au niveau des muqueuses bucco-pharyngées.

Primitive ou secondaire, pour qu'elle puisse se développer au niveau de la surface cutanée, il faut que celle-ci présente une altération, une excoriation, et surtout qu'il y ait contagion par le bacille.

Les diphtéries cutanées survenant au cours de l'angine diphtérique ont une évolution ressemblant en tout point à celle de la diphtérie pharyngée, avec formation de fausses membranes le plus souvent.

Comme le fait remarquer Trousseau : « C'est une
« maladie spécifique par excellence, contagieuse de
« sa nature, dont les manifestations se font du côté
« des membranes muqueuses et du côté de la
« peau, présentant là comme ici les mêmes caractères ; Je dis, insiste-t-il, que les manifestations

« se font du côté de la peau et des membranes muqueuses, parce qu'en effet la diphtérie a cela de commun avec certaines maladies spécifiques et contagieuses, avec cette différence toutefois qu'elle ne frappe le tégument externe qu'à la condition qu'il soit dénudé de son épiderme. »

Le mode de contagion dans ces cas de diphtérie secondaire, nous paraît assez facile à expliquer ; non seulement elle se fait par propagation, envahissant de proche en proche le carrefour buccopharyngé, les voies lacrymales, nasales, pour s'étendre au-delà des orifices naturelles ; mais encore le bacille peut être transporté par le malade lui-même de sa bouche, et se l'inoculer en des points divers de la peau, par grattage..., ou par simple contact d'un objet souillé avec une partie excoriée de sa peau.

Une fois développée au niveau de la surface cutanée, l'inflammation diphtérique peut se propager plus loin par l'irritation que provoque le contact prolongé de la sérosité, que celle-ci baigne les parties déclives en s'écoulant, ou qu'elle soit retenue par des appareils de pansements.

Il suffit, en outre, qu'un point de la peau ou même d'une surface muqueuse soit le siège de l'affection couenneuse pour qu'en même temps sous l'influence de la moindre irritation occasionnelle, la maladie se répète en plusieurs autres points. Il semble ainsi que la diphtérie cutanée peut se développer chez les individus atteints d'angine pseudo-mem-

braneuse, cas le plus fréquent, et réciproquement cette diphtérie primitivement développée sur la peau peut devenir le point de départ de pharyngite, de laryngite couenneuse.

Cette diphtérie cutanée peut être plus grave que la diphtérie pharyngienne qui produit le croup, si ce qui est très rare, l'intensité de la phlegmasie est très grande, occupe une large surface du corps, pouvant amener une mortification profonde des tissus ; mais sa gravité est due surtout à ce qu'elle est le point de départ d'une intoxication générale, revêtant ainsi la forme maligne si grave.

Mais grâce aux progrès bactériologiques, et surtout à la découverte de la sérothérapie antidiphtérique, permettant le diagnostic précoce, et une thérapeutique spécifique intense, ces cas de diphtérie cutanée comme en a relaté Trousseau ne se voient plus de nos jours.

Diphthérie cutanée primitive

Il est plus fréquent de voir la diphthérie se localiser sur la peau, secondairement à une affection pharyngée, que de la voir d'emblée se greffer sur une partie quelconque de la surface cutanée ; quand elle existe elle se voit dans le voisinage de diphthérique, et toujours au niveau d'une partie traumatisée, excoriée, ou infectée de la peau.

Trousseau en faisant la remarque dit : « La diph-
« térie cutanée se manifeste le plus souvent à la
« surface des plaies produites par les vésicatoires,
« dans les plis que forme la peau sur les enfants
« trop gras, sur les écorchures, les vésicules d'her-
« pès, gerçures du sein, sur des coupures, des ex-
« coriations du scrotum, sur les moindres solutions
« de continuité, là, en un mot, où le tégument ex-
« terne est dépouillé de son épiderme, là où existe
« une irritation développée spontanément ou pro-
« duite artificiellement. Elle survient chez des
« individus qui présentent en quelque partie du
« corps une affection diphthérique, comme dans le
« cas d'angine pseudo-membraneuse, ou bien elle
« est la première manifestation de la maladie chez

« ceux qui se trouvent en contact avec d'autres malades qui en sont affectés ».

La diphtérie cutanée peut se présenter cliniquement sous deux formes : l'une avec fausse membrane, classique et de diagnostic facile, bien décrite par Trousseau et depuis connu de tous ; l'autre sans fausse membrane et que seule peut dépister la bactériologie. Ici la lésion est d'aspect banal, impétigineux, ecthymatique par exemple ; mais néanmoins c'est la même affection, et les caractères évolutifs de toute diphtérie cutanée s'y retrouvent ; l'aspect objectif seul diffère.

DIPHTÉRIE CUTANÉE AVEC FAUSSE MEMBRANE

Expérimentalement pour produire la fausse membrane sur la peau, il faut irriter, déchirer les cellules épidermiques qui deviennent alors sensibles à l'action du bacille.

Cette fausse membrane fibrineuse, qui caractérise la diphtérie, siège à la partie toute superficielle de la peau qui est desquamée, ulcérée ; elle reste en quelque sorte extérieure à l'organisme ; ne pénètre point dans le tissu conjonctif sous-jacent. Elle représente la lésion de défense de l'organisme vis-à-vis du bacille, qui y reste cantonné sans jamais pénétrer dans la profondeur de l'organisme et sans se généraliser dans le sang.

Mais de son point de localisation, le bacille diphtérique produit des désordres graves retentissant sur

tout l'état général : « pâleur, dyspnée, hypotension artérielle, et notamment des paralysies », tout ceci s'expliquant par le fait qu'il secrète une toxine soluble qui diffuse dans tout l'organisme et à point d'élection sur les cellules nerveuses. En effet, Philibert après Martin et Roux, inoculant non pas une culture totale de bacilles diphtériques, mais un bouillon filtré exempt d'éléments microbiens, à la dose d'une à deux gouttes sous la peau du cobaye, obtient la mort de l'animal, avec l'exsudat couenneux local et les hémorragies des capsules surrénales. Avec une dose plus diluée, il obtient des paralysies.

Le bacille diphtérique reste donc, extérieur à l'organisme ; c'est sa toxine qui est résorbée par les terminaisons nerveuses et conduite par le cylindre axe jusqu'aux centres où elle se fixe.

DIPHTÉRIE CUTANÉE SANS FAUSSE MEMBRANE :

Assez souvent le bacille diphtérique peut végéter sur la peau, au niveau des plaies, et de lésions les plus variées : eczéma, prurigo, ecthyma..., sans manifester cliniquement sa présence par la formation de fausses membranes. L'aspect de l'affection cutanée, paraît tout à fait banal, et n'éveille point l'attention du praticien ; c'est surtout la chronicité de la lésion, et l'inefficacité des traitements locaux habituels qui incitent le clinicien à rechercher l'agent pathogène en cause.

Un prélèvement est fait alors, en vue d'examen bactériologique, sur lame et cultures, qui permet de déceler la présence du bacille diphtérique. Seule dans ces cas, la bactériologie est d'un grand secours pour arriver au diagnostic étiologique et pathogénique de l'affection.

C'est pourquoi, étant donné les moyens que nous avons à notre disposition à l'heure actuelle, nous demandons que le laboratoire et la clinique ne fassent qu'un, et qu'en présence de toute affection cutanée suspecte il soit fait un examen microscopique, sans oublier l'ensemencement sur sérum.

De la sorte nous arrivons non seulement à porter un diagnostic précoce, mais surtout à instituer un traitement spécifique intense, grâce à la sérothérapie antidiphtérique, et aussi à éviter que la contagion ne s'étende pas à d'autres malades, en prenant des mesures d'asepsie, et de prophylaxie.

Thérapeutique

Quel que soit l'aspect que peut revêtir la diphtérie, il est une question à envisager, celle de savoir les moyens que nous avons à notre disposition, pour éviter d'une part la contagion, l'extension de la maladie, de l'autre pour atténuer et guérir le patient qui en est atteint.

Trois grands moyens sont à notre disposition : 1° l'isolement individuel qui préserve de la contagion ; 2°) la sérothérapie antidiphtérique chez tous les malades atteints de cette affection ; 3°) la vaccination généralisée, par l'anatoxine pour prévenir contre le mal.

1°) Nous devons protéger contre la contagion en le soumettant à l'isolement individuel le patient susceptible d'être infecté, et prendre toutes les mesures nécessaires pour que le germe ne puisse lui être apporté par les personnes qui l'approchent, et les objets avec lesquels il est en contact ; essayer par des moyens divers, en outre par des instillations d'une solution de novarsénobenzol, comme l'ont préconisé récemment Lereboullet et Gournay,

de stériliser les porteurs de germes, malades ou sains en apparence.

Pour le patient exposé à la contagion et que nous ne pouvons préserver par les moyens indiqués (isolement, mesures d'asepsie et d'antisepsie, surveillance de l'entourage), il nous paraît logique de suivre les conseils de Marfan qui se contente de lui conférer une immunité passive par une injection de sérum de 20 cm³. Cette immunité est transitoire, mais durant en général 3 semaines, ce délai permet d'attendre l'évacuation du sujet ou des malades et d'éviter ainsi la contagion.

2°) Avant de parler de la sérothérapie antidiphtérique, il nous convient de rappeler brièvement les faits expérimentaux et surtout le nom de ceux qui nous ont permis de lutter si efficacement contre cette terrible maladie qu'était la diphtérie.

Behring, le premier, après avoir montré la possibilité de l'immunisation du cheval, constate que le sérum de cet animal possède des propriétés neutralisantes vis-à-vis de la toxine diphtérique mélangée en proportion convenable à celle-ci. Expérimentant sur le cobaye, il lui injecte du sérum antidiphtérique, et s'aperçoit que l'animal résiste par la suite à l'inoculation d'une dose mortelle de toxine.

Martin et Roux ayant montré que le sérum avait des propriétés curatives l'appliquent au traitement de la diphtérie. Depuis, la mortalité de la diphtérie a été considérablement diminuée par cette métho-

de et est tombée de 80 à 20 % et même moins. Vingt-quatre heures après l'injection de sérum, on voit les fausses membranes se désagréger, se flétrir et la guérison survenir.

En pratique, surtout dans les formes graves, il faut injecter du sérum à haute dose, précocement, pendant plusieurs jours, jusqu'à disparition complète des bacilles.

Marfan conseille d'employer le sérum antidiphtérique ordinaire et préfère celui qui, tout en renfermant une quantité suffisante d'antitoxine (au moins 150 unités par cm.³), est doué d'un fort pouvoir antimicrobien ; c'est celui qui a la plus grande valeur thérapeutique. Il n'emploie pas le sérum purifié de Ramon, dont la propriété est de diminuer la fréquence et l'intensité des accidents sériques. Il a paru moins efficace, et d'autre part, chez les enfants de moins d'un an, dit Marfan, les accidents sériques sont très rares. « En règle générale, dit-il, chez les enfants âgés de moins de 6 ou 7 mois, on injectera le premier jour 30 cm³ dont 15 dans les muscles de la fesse, et 15 dans la peau de l'abdomen ; le deuxième et le troisième jour, on injecte 20 cc. sous la peau ; puis tous les 2 jours seulement (5 à 10 cm.³) suivant la gravité des cas, et on continue jusqu'à ce que l'examen bactériologique ait montré la disparition des bacilles ».

Localement, on a cherché à éteindre ou à atténuer les foyers où vit et se multiplie le bacille de la diphtérie par divers traitements. Jusqu'à ces

derniers temps, aucun de ceux-ci n'avait donné des résultats satisfaisants. Certains essais récents montrent que les pansements à l'arsénobenzol pourront être un puissant auxiliaire de la sérumthérapie. « D'après les recherches de Lereboullet et Gournay, si on instille dans chaque narine, 3 fois par jour, 2 à 3 gouttes d'une solution de novarsénobenzol fraîchement préparée, dans la proportion de 0 gr. 15 dans 2 cm.³ d'eau distillée, on fait disparaître le bacille diphtérique des fosses nasales en 3 jours dans 85 % des cas ; en 6 ou 9 jours dans la plupart des autres cas ; après un mois seulement dans des cas exceptionnels ». On devra donc introduire cette pratique non seulement dans le traitement du coryza diphtérique, mais dans les cas de diphtérie cutanée en faisant des pansements avec la poudre d'arsénobenzol ou avec la solution précédente ».

3) Prévenir le mal par la vaccination à l'anatoxine.

En 1924, Ramon, au cours des recherches sur le pouvoir flocculant du sérum antidiphtérique, a découvert que la toxine diphtérique additionnée de formol dans la proportion de 3 à 4 o/oo, et maintenue à 41° pendant un mois, perd complètement son pouvoir toxique ; par contre, elle n'a perdu ni son pouvoir flocculant, ni surtout son pouvoir vaccinant, c'est-à-dire son pouvoir antigène. Cette toxine ainsi dégradée a été appelée par Ramon anatoxine.

Depuis cette découverte retentissante, on prépare le sérum antidiphthérique en vaccinant les chevaux avec l'anatoxine. Les premières inoculations, sous le contrôle de la réaction de Schick, ont été faites à l'homme par Ramon, Zoeller, Darré, Lereboullet. L'immunité qu'elle procure est une immunité tardive, c'est-à-dire qui survient environ un mois à un mois et demi après la dernière injection, mais qui est durable pendant plusieurs années, 2 à 4 ans environ. Seul, le recul des années pourra nous dire si cette immunité est plus durable encore. Une semaine après la première injection, 40 % des sujets ont un Schick négatif ; 6 semaines après la dernière, 100 % des sujets ne réagissent plus.

Quelle est la technique que l'on emploie en général ? En moyenne, on fait 3 injections, parfois 4. On fait une première injection sous-cutanée (fosse sous-épineuse de préférence) de un demi cm.³, puis après un intervalle de 3 semaines (15 jours au minimum), une deuxième injection de un cm.³ ; 15 jours à 3 semaines après celle-ci, une troisième de 1 cm.³ 5. Il n'y a pas d'intérêt à raccourcir les intervalles de temps entre les injections ; ce faisant, en effet, on risque de voir diminuer le taux individuel de l'immunité et le pourcentage des sujets immunisés. En voulant gagner du temps, on en perd. Quelque soit l'âge du sujet à vacciner, les doses à employer ne varient pas ; quant aux réactions aussi bien locales que générales, elles sont si-

non inexistantes, du moins très minimes ; aucun accident grave n'a été jusqu'ici signalé.

Dans quelques cas particuliers, il semble qu'il y ait une conduite à tenir : 1) Le sujet est fébrile, retarder l'injection ; 2) La série de 3 injections a été interrompue par une maladie, reprendre où l'on s'était arrêté, sans recommencer la série ; 3) Le sujet est convalescent de diphtérie ou d'une angine suspecte et a reçu du sérum, attendre au moins un mois et demi, puis vacciner ; 4) On se trouve en milieu contaminé en période d'épidémie : si épidémie bénigne, vacciner quand même ; si épidémie massive, il faut agir vite, et faire à tous les sujets qui sont sous la menace immédiate de la contagion une injection préventive de sérum antidiphtérique, en même temps que la première injection d'anatoxine. Celle-ci n'étant pas un sérum, il n'y a aucun inconvénient à l'injecter chez un enfant qui a déjà reçu du sérum (antitétanique par exemple), ni à faire du sérum à un sujet vacciné.

Ces quelques mesures suivies, il nous semble aujourd'hui posséder des moyens d'une efficacité très grande pour prévenir et guérir ce mal qu'est la diphtérie. Nous pourrions même, sans toutefois trop exagérer, dire qu'on ne meurt presque plus de la diphtérie.

Observations

OBSERVATION I

(*Samuel Bard*), 1771

Dans la famille de W. Weddle, sept enfants tombent malades l'un après l'autre. Les quatre premiers sont atteints d'angine diphtérique ; trois en meurent. Ils n'ont point de gêne de la respiration, mais ces symptômes sont remplacés par des ulcères très incommodes qui parurent derrière les oreilles.

« Ces ulcérations commençaient par des rougeurs discrètes, qui bientôt se réunissaient, causaient de vives démangeaisons, et laissaient suinter une grande quantité d'ichor si âcre, qu'il corrodaient les parties voisines, de sorte que l'érosion en peu de jours occupait toute la partie postérieure de l'oreille et s'étendait jusqu'au cou. Tous avaient de la fièvre, particulièrement la nuit, un d'eux souffrait d'un ténésme continu. Plusieurs autres après eurent de semblables ulcères derrière les oreilles et quelques-uns paraissent légèrement affectés de difficulté de respirer... Ces ulcérations persévéraient pendant plusieurs semaines, se recouvraient sur quelques points de pellicules semblables à celles des tonsilles, et devenaient enfin fort douloureuses.

OBSERVATION II

(Trousseau)

La fille J. P., âgée de 8 ans, avait eu quelques communications avec une famille infectée (de diphtérie) du hameau des Rois, et peu après elle avait été prise de diphtérie pharyngienne. Lorsque nous la vîmes, elle était au 8^e jour de sa maladie ; son médecin lui avait appliqué des sangsues au cou, avait touché trois fois l'arrière-bouche avec une solution de No²Ag et fait plusieurs insufflations d'alun.

Au 5^e jour de la maladie on appliqua un vésicatoire à la nuque, il survint une abondante suppuration, et la surface excoriée se recouvrit de fausses membranes, ainsi qu'une ulcération que cette jeune fille portait depuis longtemps au pied.

La mère de cette enfant, 5 jours avant que sa fille tombât malade, était aux champs, et avait à la suite d'un « coup de froid » été saisie d'une vive douleur dans l'un des seins. Bientôt il s'y forma un abcès. Le pus vint faire saillie ; au sommet de la tumeur la peau fut frappée de mortification dans une étendue de trois lignes environ, et l'abcès s'ouvrit spontanément. Nous vîmes la malade le lendemain ; déjà la plaie était entourée d'un cercle érysipélateux, et les bords de l'ulcération recouverts d'une fausse membrane qui s'étendait sur les téguments. La fille P... était alors au 8^e jour de sa maladie et n'avait cessé de coucher avec sa mère pendant tout le temps de sa maladie.

OBSERVATION III

(Trousseau)

A la Blettière, ferme de la commune de Marcilly-en-Villette (Loiret), cinq personnes meurent de la diphtérie pharyngo-trachéale. Huré, 10 ans, couche dans la même chambre, dans

le même lit que ceux qui avaient succombé. Bientôt une inflammation légère qu'il avait derrière les oreilles s'exaspère, la peau se couvre de fausses membranes, la phlegmasie pelli-culaire s'étend à tout le dos, et il meurt en peu de jours, épuisé par d'atroces douleurs et par une suppuration excessi-vement abondante.

Citons le cas d'un médecin qui avait vu un autre malade de Marcilly périr exactement de la même manière, à la suite d'une diphtérie cutanée, qui d'abord s'était emparée de quelques ulcérations fa-veuses du cuir chevelu, et de là, s'était étendue au cou, au dos, jusqu'aux lombes.

OBSERVATION IV

(*Trousseau*)

F. M., 45 ans, cantonnier de la commune de Chaumont-sur-Tharoune, avait deux enfants affectés du mal de gorge épidé-mique. L'un succomba, l'autre fut guéri par la médication topique. Sur ces entrefaites, le père lui-même qui avait une « excoriation à la partie interne de l'articulation métatarso-phalangienne d'un des gros orteils », éprouve bientôt une vi-ve douleur dans cette partie. La peau devient érysipélateuse, se dépouille de son épiderme ; quelques jours après, existait un ulcère sordide, à bord inégaux épais et entouré d'une tu-méfaction considérable ; la surface de la plaie était recou-verte d'une fausse membrane grisâtre qu'on pouvait enlever asse~~x~~ facilement. Les ganglions de l'aîne et ceux de la partie interne de la jambe étaient considérablement tuméfiés. Nous saupoudrâmes la plaie avec six grains de calomel et 36 heures après la surface de l'ulcère était diminuée d'un quart, la

douleur était moins vive, la tuméfaction avait disparu, il n'y avait plus de fausse membrane.

OBSERVATION V

Le D^r J. Bourgeois observait à la Ferté-St-Aubin, dans une famille composée de sept personnes, une épidémie de diphtérie qui affectait la peau chez toutes, la vulve chez une petite fille. Chez un petit garçon qui mourut du croup, la maladie siégea d'abord sur la cuisse, en un point légèrement excorié par le frottement produit sur le rebord d'une brouette dans laquelle le traînait son frère aîné qui lui-même succomba à une diphtérie laryngée sept jours avant le 1^{er}.

Trousseau dans ses « Cliniques Médicales de l'Hôtel-Dieu » cite les cas suivants constatés dans son service : Chez une petite fille âgée de 18 mois, l'affection pelliculaire était localisée derrière les oreilles, en des points primitivement le siège d'un eczéma ; chez un petit garçon de 4 mois, la diphtérie se déclara à la partie antérieure du cou, sur des plaques rouges formées entre les plis de la peau ; elle s'étendit bientôt aux oreilles. Des cautérisations par le perchlorure de fer amenèrent la guérison.

OBSERVATION VI

(Mémoires du D^r d'Epine)

La sœur Marie, infirmière à l'école de la Flèche, a dès les premiers jours offert les symptômes les plus graves de l'angine maligne. Le mal après avoir fait de grands progrès sur

les tonsilles, s'est montré à la partie externe du rectum. L'anus, excessivement tuméfié, douloureux et d'un rouge livide, s'est couvert de pellicules diphtériques qui ne se sont détachées que par parties et fort lentement. Après avoir offert pendant plusieurs jours une amélioration assez sensible, elle est tombée dans un état d'adynamie extrême, éprouvant à chaque instant de longues défaillances, et elle est morte le 17^e jour.

OBSERVATION VII

LABBÉ ET DEMARQUE, 1901

(Impetigo et ecthyma à bacille diphtérique)

M... Maurice, 29 mois, est amené le 20 novembre 1901 à l'hospice Bretonneau. L'enfant a la tête couverte d'impétigo, un aspect cachectique ; il est atteint de diarrhée et de bronchopneumonie. On ne note rien de particulier dans ses antécédents personnels et collatéraux.

Le 1^{er} novembre, c'est-à-dire 20 jours avant son entrée dans le service, il présente de la toux en même temps qu'apparaissent des boutons sur son visage ; de plus il vomit après chaque repas.

Vers le 15 novembre, on note l'extension rapide de l'impétigo ; les boutons excoriés se sont étendus à tout le visage en 4 à 5 jours. La T° est légèrement élevée. Il n'y a pas de gêne à la déglutition, pas d'adénopathie, mais un amaigrissement progressif. L'impétigo du visage envahit le cuir chevelu.

Le 20 novembre à l'entrée : le front et le cuir chevelu sont recouverts par une quantité de croûtes brunâtres. A côté des lésions d'ecthyma proprement dit, on note une série de lésions de grattage et des exulcérations légères. Sur le front sont deux larges placards dont l'un a la dimension d'une pié-

ce de 5 francs. L'occiput présente deux placards croûteux jaunâtres.

A la face, l'impetigo prédomine vers le menton, qui est rouge, irrité, porte des vésicules suppurées jaunâtres, très confluentes, tantôt séchées et recouvertes de croûtes rougeâtres plus ou moins durcies, tantôt excoriées, par grattage. L'ensemble recouvre tout le menton jusqu'à la lèvre inférieure et au sillon mento-labial. La lèvre inférieure est excoriée ; en son milieu existe une plaquette jaunâtre et suppurée. Sur les joues, çà et là, sont quelques points rouges vésicopustuleux et des croûtes jaunâtres. L'oreille gauche est entourée par plusieurs plaquettes qui descendent vers le cou ou remontent vers le cuir chevelu. La droite est un peu eczéma-teuse à sa partie supérieure.

A la nuque, à droite, adénopathies très accentuées. Peu de lésions sur le corps.

A l'avant-bras droit, partie antéro-inférieure, existe une plaquette assez large, à bords rouges, irréguliers, à centre jaunâtre, fongueux, bourgeonnant.

Ces lésions d'impétigo, d'ecthyma évoluent chez un enfant anémié, d'aspect rachitique qui tousse fréquemment et a de la température 38°5. On note chez lui quelques rales fins de bronchite capillaire, de plus, une diarrhée jaune foncée.

La gorge est un peu rouge sans aucun exsudat ; légère adénopathie à droite.

Le traitement local consiste en bains sinapisés, compresses humides et ultérieurement du stérésol sur les lésions cutanées.

Le 23 novembre, ensemencement sur gelose seulement ; l'examen bactériologique signale l'existence de staphylo-strepto au menton et à la gorge, d'ailleurs cliniquement indemne.

Le 24, ensemencement sur sérum : Löffler longs, + staphylo-strepto au menton ; à la gorge : rares B. de Löffler, strepto surtout et staphylo.

Le 25, on isole l'enfant et on fait 20 cm³ du sérum de Roux, antidiphthérique.

L'état général va s'aggravant de plus en plus, due à l'évolution maligne de l'affection pulmonaire, vers la mort le 5 décembre.

Autopsie : Lésions de l'appareil pulmonaire.

Ensemencement du produit de la rate, du foie, des poumons; ne donne pas de Löffler.

L'étiologie de l'infection diphthérique reste indéterminée, puisqu'il n'y a pas eu de contamination à l'hôpital, et après ensemencement du produit de la gorge de la mère on n'a trouvé que des strepto et des staphylo, mais point de Löffler.

OBSERVATION VIII

LABBÉ ET DEMARQUE, 1904

B... Marius, 4 ans, est amené à l'hôpital Bretonneau le 4 juillet 1901, pour éruption impétigineuse et ecthymatique disséminée et généralisée.

L'éruption cutanée serait apparue la veille de son admission à l'hôpital.

A l'entrée, sur tout le corps sont de grandes macules d'un rouge légèrement vineux, un peu surélevées, polycycliques, à bords nets. Ces macules sont plus rapprochées surtout à l'abdomen et à la face d'extension des membres inférieurs ; quelques éléments moins marqués à la face. En outre il existe un assez grand nombre d'ulcérations, la plupart sur la partie droite du tronc et la racine du membre inférieur droit ; quelques-unes du côté gauche. Elles sont vaguement ombiliquées ; le centre légèrement excavé est rouge vif, un peu tomenteux, recouvert d'un faible exsudat séreux. On ne remarque pas de fausse membrane. Quelques-unes des ulcérations,

parmi les plus petites sont en partie recouvertes d'une croûte nummulaire peu épaisse, plutôt mince et papyracée.

Le reste de l'examen clinique ne révèle aucun fait saillant. La gorge un peu rouge et les amygdales assez notablement hypertrophiées ; mais il n'existe actuellement aucun exsudat ni fausse membrane. Il n'existe pas d'hypertrophie notable des ganglions.

La température est normale, la langue rose, humide, les poumons respirent bien ; l'état général est parfait.

En conclusion : il semble qu'on se trouve en présence d'une infection cutanée d'origine assez banale, vraisemblablement propagée par le grattage.

Le seul traitement institué consiste en soins de propreté et bains renouvelés deux fois par jour. L'ensemencement des ulcérations ne pût être pratiqué que deux jours après son entrée à l'hôpital.

Le 6 juillet l'éruption a diminué graduellement d'intensité et presque disparue. Il persiste seulement un peu de rougeur diffuse au niveau des placards érythémateux primitifs. La majeure partie des ulcérations ont déjà disparu sauf les plus grandes qui persistent en ayant perdu leur dimension primitive.

L'ensemencement est pratiqué, au flanc droit, sur le fond rouge vif d'une ulcération d'abord, puis au niveau des croûtelles jaunâtres. Deux cultures entraînées sont faites sur sérum gélatiné et sur gélose.

Le 8, l'examen des cultures révèle la présence, dans les deux tubes, de nombreux staphylocoques et des bacilles de Löffler moyens, peu abondants. Un examen de contrôle de la culture sur gélose, fait le 9 juillet, montre du bacille de Löffler moyen en abondance. Dès cette constatation on isole l'enfant, l'état général reste bon ; pas d'adénopathie ; les ulcérations évoluent vers la cicatrisation sans traitement spécifique, antidiptérique.

Le 11, une culture prise dans la gorge montre de nombreux Löffler courts et moyens et des staphylocoques. L'examen clinique reste toujours négatif.

En raison de l'abondance de ces germes dans la gorge, et sur quelques ulcérations restantes, on pratique 20 cm³ de sérum antidiphtérique.

Quatre jours après toutes les ulcérations sont cicatrisées sauf une. L'évolution d'une rougeole contractée dans le service par l'enfant s'est faite normalement.

Le malade sort le 2 août ; une culture de la gorge faite deux jours auparavant ne présentait que des staphylo et des streptocoques.

Ces deux observations sont, à plus d'un titre intéressantes ; ce qui surtout les caractérise est la banalité, pourrait-on dire, de la lésion cutanée recelant le bacille de Löffler. En résumé, le bacille diphtérique est parfois rencontré dans l'impétigo, et l'ecthyma ; banale par ses caractères objectifs, la lésion cutanée rappelle l'aspect d'une staphylococcie, et l'évolution chronique attire l'attention. Sans doute ces cas ne sont pas absolument exceptionnels ; il semble dès lors indiqué de recourir à l'examen bactériologique de tout impétigo ou ecthyma ou autres affections cutanées à localisations multiples chez les malades. Seul cet examen pourra établir le diagnostic ; encore ne devra-t-on pas négliger la culture sur sérum.

OBSERVATION IX

HAN et REVOL, 1903

(*Panaris diphtérique*)

Henri M..., 3 ans et demi entre à la Charité le 15 janvier 1901. Angine diphtérique grave à bacilles de Löffler pur, et très mauvais état général. Le 2 février, nous constatons des lésions des deux dernières phalanges de l'index droit ; le doigt est légèrement tuméfié, la peau rougie semble soulevée par du liquide ; la région est douloureuse. Une incision pratiquée sur la face dorsale du doigt laisse sourdre un peu de liquide séro-purulent. La peau est décollée, nous en faisons l'excision et au-dessous nous trouvons, enveloppant presque totalement les deux dernières phalanges du doigt, une belle fausse membrane blanc nacré, consistante, ayant tous les caractères d'une membrane diphtérique. Les cultures faites à ce moment ont donné du bacille de Löffler associé à des cocci.

Les jours suivants nous laissons le doigt malade à l'air, sans aucun pansement ; l'amélioration est très rapide. Malheureusement l'état général du petit malade s'aggravait de plus en plus, et il mourait le 7 février de broncho-pneumonie. A ce moment la lésion cutanée était à peu près complètement guérie.

OBSERVATION X

REVOL

(*Panaris diphtérique*)

Le 15 décembre 1903, autopsie d'une femme atteinte de diphtérie et de bronchite pseudo-membraneuse ; pas d'excoriation apparente sur les mains au moment de cette autopsie.

Le soir en me couchant, je remarquais un peu de rougeur sur la face interne de la dernière phalange de l'annulaire droit, tout près du sillon unguéal. A ce niveau la pression détermine une légère douleur.

Le 16 au matin la rougeur a augmenté, ainsi que la douleur ; de plus j'observe des phénomènes analogues sur le dos de la main gauche au niveau de la racine du petit doigt et sur la face externe du médius gauche. Le soir, au niveau de toutes ces lésions, j'observe une petite phlyctène blanchâtre entourée d'une petite aréole inflammatoire. La douleur à la pression est assez vive, il n'y a pas de douleur spontanée. A ce moment je pense à une folliculite banale consécutive à l'autopsie de la veille, et les lésions sont mêmes si légères que je ne fais aucun traitement.

Le 17 au matin, les phlyctènes ont grossi, surtout celle de l'annulaire droit, la douleur est plus vive. C'est alors que me souvenant de l'observation de mon collègue Han, j'eus la curiosité de voir s'il ne s'agirait pas d'une inoculation sous-cutanée de la diphtérie. Avec toutes les précautions pour ne pas introduire de germes étrangers, j'ouvre les phlyctènes ; il en sort une gouttelette séro-purulente. J'ensemence immédiatement 3 tubes de sérum gélatiné qui sont mis à l'étuve et je fais aussi 3 préparations colorées au bleu de Roux.

Au milieu des globules de pus, je trouve de nombreux bacilles de Löffler et rien que des bacilles de Löffler. Mon chef de service, le Dr Rabot, examine les préparations, et affirme la nature diphtérique des bacilles. Comme traitement, il me conseille d'inciser simplement l'épiderme décollé et de laisser mes lésions à l'air sans les recouvrir d'aucun pansement. Au niveau de l'annulaire droit le décollement s'étend assez loin, l'épiderme est soulevé par un peu de sérosité louche. Sous cet épiderme se trouve une fausse membrane, blanchâtre, qui se détache facilement, qui ne se désagrège pas dans l'eau, qui a tous les caractères de celles qu'on observe à la gorge des diphtériques.

Le 18, j'examine les tubes ensemencés, ils donnent de belles colonies. Dans toutes les préparations, il n'existe que du bacille diphtérique, long et enchevêtré ; pas d'autres micro-organismes malgré que les tubes soient restés 24 heures à l'étuve (il n'en existe pas d'avantage après 36 heures).

En somme les lésions dont j'étais atteint, étaient bien dues au bacille de Löffler et uniquement à lui. D'ailleurs elles guérissent vite ; il me suffit d'exciser encore une fois l'épiderme qui s'était décollé un peu plus loin et de laisser constamment mes mains à l'air. Le 21, c'est-à-dire 6 jours après l'infection, tout était guéri.

OBSERVATION XI

P. L. MARIE ET SAINT-MARTIN, 1918

(Diphtérie primitive compliquant une plaie de guerre)

Mar... Louis, chasseur à pied, 23 ans, blessé le 3 juin 1917 à 5 heures, est dirigé sur l'ambulance divisionnaire pour plaies multiples des membres et de la face causées par de petits éclats de grenade. Les plaies sont pansées, mais l'une d'elles plus importante, située à la base du triangle de Scarpa du côté gauche nécessite un débridement qui ne permet pas de découvrir l'éclat.

Le blessé est évacué sur l'ambulance chirurgicale le lendemain. Il existe une brûlure étendue de la face et plusieurs plaies aux membres inférieurs ; la plus étendue de beaucoup est celle du triangle de Scarpa qui, parallèle au pli inguinal mesure environ 10 cm. de long sur 5 cm. de large. Toutes ces plaies sont un peu pâles, grisâtres, mais aucun caractère spécial n'attire l'attention.

Le blessé traité par les pansements secs, présente les jours suivants un assez mauvais état général, il est agité, dort mal. La T° oscille entre 38 et 39°.

Le 8 juin, seule de toutes les plaies, celle du triangle de Scarpa a changé d'aspect ; elle est devenue sanieuse, grisâtre, donne un pus épais et fétide, et il existe un peu de rougeur sur la peau environnante. On fait un pansement humide à l'oxycyanure, renouvelé le lendemain.

Deux jours plus tard, l'état général s'est aggravé, T° à 39°5 le soir ; la plaie de la cuisse est de plus en plus grisâtre, les tissus voisins sont tuméfiés et la lymphangite s'est notablement accentuée. Les autres plaies ont gardé le même aspect qu'à l'entrée.

Le 12 juin, mauvais état général, blessé agité, pâleur blafarde, T° à 39°6 le soir. La plaie du triangle de Scarpa longue de 11 à 12 cm., large de 5 cm., profonde de 4 cm. environ, semble s'être creusée depuis l'entrée du blessé. Cet aspect ulcératif est encore accentué par la tuméfaction considérable non seulement des bords de la plaie, mais encore des tissus voisins, formant un large bourrelet circonscrivant la perte de substance. Les bords de la plaie sont rouges, déchiquetés et très décollés. Son fond est formé par des bourgeons charnus, irréguliers, granuleux, mais surtout recouverts d'un enduit grisâtre, sanieux, adhérent, d'où s'échappe un pus épais très fétide. Vers la partie externe, l'enduit prend l'aspect pseudo-membraneux ; la peau est rouge au voisinage de la lymphangite s'étend jusqu'à la face externe de la cuisse.

Devant l'aspect anormal de cette plaie, on pratique deux prélèvements en deux points différents, sous les bords décollés, en vue d'un examen bactériologique. Tous deux montrent une quantité considérable de longs bacilles enchevêtrés, Gram positif, présentant tous les caractères morphologiques du bacille diphtérique des types longs et moyens.

On peut en compter 200 par champ d'immersion ; quelques-uns sont massués ; certains sont particulièrement longs. A côté d'eux on trouve des diplocoques Gram positif, souvent ordonnés en chaînes streptococciques.

Sur sérum coagulé, la culture donne d'innombrables colonies de bacilles diphtériques des types longs et surtout moyens.

Le 13 juin au soir, on fait sous la peau 40 cm³ de sérum antidiphtérique ; le lendemain, pas de modification sensible ; on fait des pansements humides à l'alcool au tiers renouvelés tous les jours. Un frottis de la plaie montre une quarantaine de bacilles diphtériques par champ, tandis que l'examen des autres plaies ne montre que des diplocoques et des amas de staphylo, à l'exclusion de toute forme bacillaire.

Le 15 juin, chute de la T° à la normale, diminution de la lymphangite ; nouvelle injection de 20 cm³ de sérum qui est suivie le lendemain d'une élévation passagère de la T° à 39°. La plaie paraît se déterger, les fausses membranes commencent à se détacher, et la tuméfaction du voisinage diminue beaucoup, ainsi que la lymphangite.

L'examen sur lame d'un fragment de vraie couenne pseudo-membraneuse, très cohérente, montre des leucocytes très altérés et des B. diphtériques, surtout du type moyen (30 environ par champ) associés à de nombreux staphylo et streptocoques.

Le lendemain 16, l'amélioration est frappante ; chute de la T° à 37°6, et persistance à la normale ; affaissement des tissus, disparition de la lymphangite ; toute fétidité a disparu.

Le 19 juin, état général excellent. Le blessé lit, écrit et dort bien. La plaie a perdu tous ses caractères spéciaux et s'est complètement détergée de ses fausses membranes. La cavité est profonde, mais se comble. Les bords sont réguliers, adhérents. Le fond est tapissé de bourgeons charnus de belle apparence.

L'examen sur lame montre la rareté des bacilles (6 sur une cinquantaine de champ) ; par contre, on trouve d'assez nombreux diplocoques Gram positif et quelques chaînettes de strepto. La culture sur sérum donne une centaine de colonies de B. diphtériques moyens. Les jours suivants, l'amélio-

ration locale continue et la plaie évolue désormais comme une plaie ordinaire peu infectée ; ses dimensions ont diminué, sa sécrétion peu abondante, montre une forte réaction leucocytaire mononucléaire, les globules blancs sont moins altérés. On trouve encore par champ une dizaine de diplocoques Gram positif. Les formes bacillaires sont très rares ; sur une lame on ne découvre que 6 bacilles moyens ; en outre, pour la première fois, on note un petit amas de bacilles courts, ressemblant aux bacilles cutis commune.

La culture sur sérum donne une vingtaine de colonies de bacilles moyens et courts.

Le 29 juin, nouvel examen : un diplocoque, tous les 5 champs, exceptionnellement groupé en petits amas ou encore plus rarement en chaînettes ; tous les 20 champs environ, on trouve un petit groupe de bacilles courts.

Sur gélose aérobie, on obtient par ensemencement de l'exsudat de la plaie 20 colonies de staphylocoques blancs, une de staphylocoque doré, une soixantaine de streptocoques, enfin une vingtaine de bacilles diphtériques courts et moyens. Sur cette constatation la suture secondaire de la plaie est ajournée et pour accélérer la disparition du bacille diphtérique on commence alors les pansements à la poudre de sérum antimicrobien de L. Martin.

Dès le 1^{er} juillet, plus de suppuration sur le pansement, il n'existe plus qu'un simple suintement séreux ; la plaie est rosée, de très belle apparence, recouverte à sa moitié interne d'un léger reticulum fibrineux blanchâtre. Les microbes y sont très rares, quelques petits amas de staphylo et d'exceptionnels groupes de bacilles courts et moyens. La culture sur sérum ne montre d'ailleurs qu'une cinquantaine de colonies de bacilles courts.

Le 6 juillet, l'examen bactériologique ne décèle plus que quelques très rares bacilles, presque tous du type court. Le 10, la plaie est complètement plane ; la culture donne 80 colonies de bacilles moyens et courts.

Le 18, la cicatrisation est complète ; fait remarquable, les autres plaies des membres inférieurs, quoique moins étendues à l'arrivée du blessé que celle du triangle de Scarpa, ne sont pas encore complètement fermées, et leur cicatrisation demandera encore une huitaine de jours pour être terminée.

Au point de vue bactériologique cette observation présente quelques particularités intéressantes. Il faut noter d'abord que les Bacilles diphtériques étaient associés aux streptocoques qui persistaient longtemps et aux staphylo ; il s'agissait donc d'une strepto diphtérie.

Signalons encore, dit P. L. Marie, que les bacilles longs et moyens si abondants lors du premier examen, avaient considérablement diminué de nombre six jours après l'institution de la sérothérapie.

Huit jours après le 1^{er} examen, au B. diphtérique vrai, au corynébactérium diphtérique, du début, seul présent alors sur les frottis et dans les cultures sous ses formes longues et moyennes, étaient venu s'adjoindre des bacilles courts, dits pseudo-diphtériques, mieux nommés ». Corynébactérium cutis commune » hôtes très fréquents des plaies à une période déjà avancée de leur évolution.

Les épreuves biologiques ont permis d'établir de façon certaine la présence à cette époque du germe saprophyte à côté de l'agent pathogène.

Culture en stries sur gelatine, après isolement des bacilles sur *sérum coagulé*, montre des colonies for-

mées surtout de bacilles courts, à développement assez abondant à la température de la chambre ; tandis que d'autres colonies de bacilles moyens ne donnaient, même au bout de 8 jours qu'une culture misérable, caractères appartenant au bacille de Löffler.

Gélose glucosée tournesolée : Colonies de *B. diphtérique* en 20 heures.

Bacilles courts, rien, même après 8 jours.

Lactose, maltose, mannite : *B. diphtérique* ne donnait rien.

Gélose Veillon glucosée : *B. diphtériques* moyens donnaient des colonies visibles jusqu'au fond du tube, et uniformément répartie sur toute la hauteur.

Bacilles courts : développement seulement à la surface, avec étalement en couche humide et crémeuse.

Telles sont les différentes épreuves, conclut P. L. Marie, qui nous ont fait penser à la présence simultanée de deux espèces microbiennes ; la virulence sur le cobaye n'ayant pas été faite.

OBSERVATION XII

A. SCHUCHT

(*Diphtéria cutanée primitive*), 1908

Rapporte trois observations de diphtérie de la peau sans diphtérie des muqueuses chez des enfants âgés de un an et demi et 2 ans et demi. Elle s'est manifesté par des ulcé-

rations petites, superficielles, capables de confluer et formant alors des surfaces irrégulières, à bords polycycliques, un peu infiltrés, rouges, à fond recouvert d'un exsudat gris, sans altération notable de l'état général, ni fièvre et rapidement guéri par le sérum de Behring. Dans un quatrième cas, accidents ecthymatiformes de nature diphtérique, survenus chez un enfant de 3 ans, atteint et mort de tuberculose généralisée.

OBSERVATION XIII

TIECHE

(Ulcérations diphtériques multiples après un pemphigus des nouveau-nés), 1908

Une petite fille de 6 jours est soignée pour une ophtalmie à gonocoques ; six semaines plus tard, elle présente sur les extrémités des bulles purulentes avec du staphylocoque doré. Puis à côté du nombril se développe une plaie en fer à cheval, à fond nécrosé, d'un gris bleu, avec infiltration de rougeur au voisinage.

Au microscope et à la culture : bacilles diphtériques. L'état général est bon, T° 38° ; la gorge est saine. On fait une injection de sérum, la guérison est rapide. On n'a pas trouvé l'origine de l'infection.

OBSERVATION XIV

SLATER

(Un cas de diphtérie cutanée, ayant duré trois ans et traité par l'antitoxine), 1908

Une fillette de 13 ans, vint nous trouver le 20 juin 1907 pour des lésions qu'elle présentait sur le corps. Trois ans

auparavant, elle avait été soigné pour une affection oculaire ; une à deux semaines plus tard, nous dit la mère, elle remarqua sur le linge de son enfant des taches suspectes, et sur son corps elle découvrit deux taches blanchâtres, au niveau de chacune des grandes lèvres, ainsi qu'un léger suintement.

Quelques jours plus tard, des vésicules s'étendirent de la vulve à tout l'abdomen ; au moment où elle fut hospitalisée, celles-ci couvraient tout le corps, le cou, la face et le cuir chevelu.

Après cinq mois de traitement, les vésicules abdominales régressèrent, mais il en persista au pourtour de la vulve, au niveau du thorax, la face et le cou. Une biopsie permit de penser à des lésions de syphilis, mais un traitement spécifique institué ne donna aucun résultat.

Le 20 juin 1907, jour de son entrée, elle présentait des bouquets de vésicules au niveau de la bouche et des joues, mais pas à l'intérieur de celles-ci ; d'autres sur les deux sourcils, mais plus marqués sur le droit.

Les lobes et les sillons rétro-auriculaires étaient couverts d'un suintement semi-purulent. La tête, le cou et jusqu'au milieu du dos on notait l'existence de ces vésicules. Malgré tout, l'état général de l'enfant restait bon.

Dix jours après son entrée on fait des prélèvements en vue d'examen bactériologique, au niveau de la face et on trouve des bacilles ressemblant aux bacilles de Löffler.

L'ensemencement sur gélose et sérum au sang : culture ++ au bout de 18 heures. De cette culture on isola des staphylocoques doré et blanc, et un bacille qui réensemencé sur gélose donnait des colonies d'une couleur crème. L'examen de ces colonies indiqua des bacilles ressemblant aux diphtériques.

Réensemencement sur gélatine : culture lente sans liquéfaction.

Sur P. terre : colonies à peine visibles.

Sur lait : pas de coagulation.

Inoculation à deux cobayes : 1°) A l'un on injecte 2 cm³ de culture seule, et on obtient la mort en 10 jours avec à l'autopsie, œdème généralisé de tout le péritoine, hémorragies intrapéritonéales, augmentation du volume de la rate.

2°) A l'autre on injecte 2 cm³ de la même culture, plus 1 cm 5 d'antitoxine diphtérique, sans remarquer aucun symptôme particulier. Des cultures faites avec le contenu du cœur, du péritoine du cobaye mort, montra l'existence de bacilles diphtériques pures.

Nous instituons un traitement par l'antitoxine et obtenons un très bon résultat.

Il semble que malgré l'association microbienne Staphylo et Löffler, ce dernier était l'agent principal de la chronicité de l'affection.

OBSERVATION XV

VON MARSCHALKE

(Association strepto-diphtérique), 1909

Donné l'observation d'une fillette de un an et demi, malade depuis 3 semaines, qui présentait des érosions de la bouche, puis de l'oreille droite, puis de la vulve. A son entrée à l'hôpital, l'enfant offrait des ulcérations de la commissure latérale gauche, de la joue droite, des oreilles, du pli inguinal droit, de la vulve... adénite. Rien sûr la muqueuse buccale, sauf un point jaune sur l'amygdale droite ; pas de T° ; état général mauvais. L'examen des produits de ces ulcérations ne laissa point découvrir des fuso-spirilles, mais seulement des bacilles de Löffler, qui fournirent des cultures caractéristiques. L'enfant succomba malgré une injection de sérum. A l'autopsie, on vit que les ulcérations génitales, d'aspect gangréneux, avaient envahi le vagin. Il y avait du pus

dans les veines spermatiques, les ganglions lymphatiques lombaires.

Dans l'examen microscopique, relevons surtout le fait que, outre les bacilles de Löffler, et d'autres cocci, on trouvait des streptocoques en abondance et que ceux-ci se rencontraient seuls dans les vaisseaux sanguins et lymphatiques. Il y avait des Löffler et des strepto dans les lésions de l'amygdale.

En général, les bacilles diphtériques occupaient les plans superficiels du tissu ulcéré, tandis que les streptocoques pulvulaient dans la profondeur, et ceux-ci ont probablement joué un rôle considérable dans l'issue funeste de la maladie.

OBSERVATION XVI

EDWIN H. PLACE, 1910

(*Diphtérie primitive*)

La diphtérie cutanée consécutive à celle des voies respiratoires est connue ; elle se manifeste sous l'aspect de l'impetigo contagiosa, à bacille de Löffler, curable par la sérothérapie ; ou bien comme complication de l'eczéma auriculaire, ou d'un lupus cureté, ou des plaies et abcès du cou, ou de la varicelle, le plus souvent sur la vulve ou dans le vagin.

L'auteur rapporte un cas dans lequel les fausses membranes occupaient la partie inférieure de l'abdomen, la région génitale, le haut des cuisses, avec un état général grave, et une issue mortelle le 5^e jour, malgré la sérothérapie spécifique. Recherche du bacille de Löffler positive sur ces lésions ; négative ailleurs, dans la gorge, le nez.

L'origine de l'infection est restée méconnue.

OBSERVATION XVII

SOWADE, 1912

Une fillette de 9 mois présente une ulcération du frein de la langue, un peu d'adénite cervicale, une ulcération profonde dans la région deltoïdienne droite allant jusqu'au périoste de l'humérus ; le fond est gris, le bord épais ; au pourtour, érosions grosses comme une lentille ; adénite axillaire. Autres ulcérations semblables à la marge de l'anus, au-dessous de l'oreille, gauche, sur la joue.

Les cultures donnent des bacilles de Löffler ; mort de broncho-pneumonie. Au microscope, bacilles de Löffler en amas.

OBSERVATION XVIII

KNOWLESS ET FRESCOLN, 1914

(Angine diphtérique et diphtérie cutanée)

Deux sœurs, 4 et 8 ans, présentent simultanément des éruptions généralisées affectant surtout le tronc et les extrémités et caractérisées par des bulles, des grosses phlyctènes et des pustules entourées d'aréoles inflammatoires et contenant un pus jaune extrêmement épais. Température très élevée chez l'une, modérée chez l'autre. L'examen fit découvrir chez toutes les deux des angines membraneuses avec grosse adénopathie.

Les cultures faites avec les membranes et le contenu des pustules confirmèrent le diagnostic de diphtérie cutanée.

Malgré les injections de sérum l'une des enfants décéda au bout de deux jours.

OBSERVATION XIX

R. POLLAND

(*Diphthérie génitale primitive*), 1921

Garçon de 20 mois présentant, sans aucune cause connue, une inflammation du gland avec pseudo-membrane autour de l'orifice du méat.

La culture seule révéla la nature diphthérique vraie et pure de la lésion.

Il n'y avait de diphthérie ni dans l'entourage, ni en d'autres points de l'enfant.

OBSERVATION XX

LENZ, 1923

(*Diphthérie cutanée primitive*)

Un vieillard de 81 ans présenta un furoncle au-dessous du nombril ; celui-ci se nécrosa au centre, présentant une fausse membrane jaunâtre avec infiltration au voisinage. Bacilles de Löffler à la culture de la fausse membrane. Guérison par la teinture d'iode. Il n'y avait aucune autre localisation diphthérique.

OBSERVATION XXI

D. W. NOVOTELNOWA, 1928

Il y a dix jours, une fillette de 2 ans et demi a une sécrétion purulente des yeux qui s'est propagée à la peau avoisinante. On a porté le diagnostic d'eczéma impétiginé. A l'hôpital on constate une adénopathie cervicale, sous-axillaire et inguinale.

Erythème léger des muqueuses buccale et pharyngienne sans fausses membranes. Ecoulement purulent des oreilles, écoulement séreux du nez. Etat général assez grave. Œdème considérable des paupières, rétrécissant la fente palpébrale. Les téguments de la partie supérieure du visage sont rouges et infiltrés, recouverts par endroits d'une membrane gris sale, de consistance fibreuse, adhérente aux parties sous-jacentes.

Enlevée, elle laisse voir une ulcération irrégulière, sangui-nolente, à fond tantôt propre, tantôt nécrotique. Au cuir chevelu, excoriations et ulcérations avec réaction inflammatoire, mais moins intense qu'à la face

Les pavillons des oreilles sont collés à la tête par des membranes semblables, sous lesquelles on trouve des ulcérations. On trouve une otite purulente chronique double. La cornée est propre, mais la conjonctive est hyperémiée, son épithélium desquame et montre des surfaces érodées. Le lendemain mauvais état général, fièvre, fausses membranes pharyngiennes, réaction de Schick + + +, bacilles de Löffler + + +. Injection de sérum antidiphthérique à trois reprises, mais l'enfant meurt.

L'examen bactériologique des membranes cutanées, de l'oreille, fait avant le décès a montré des bacilles diphtériques en abondance.

OBSERVATION XXII

BOES ET SCHROEDER

(Deux cas observés au Danemark), 1930

I. (Diphthérie greffée sur un impetigo).

Au mois de septembre nous admettons au Fréderiksberg-Hôpital une fillette de un an, pour un impetigo grave de la face, mais d'apparence commune. Elle n'avait jusqu'alors pré-

senté aucune autre maladie, mais celle-ci ne s'améliorait point sous l'effet du traitement habituel.

Au bout d'une semaine nous étions amenés à penser qu'il s'agissait d'une autre affection que d'un simple impétigo.

Nous avons fait des prélèvements et ensemencés sur sérum de Löffler ; le résultat obtenu est le suivant : bacilles diphtériques.

Les méthodes de recherche n'étant pas absolument sûres avec le colorant de Bies pour l'identification des corynebactériums de la peau, nous avons pratiqué, à l'Institut sérologique de l'Etat, à Copenhague, des recherches plus précises, et avons obtenu les résultats suivants :

Les corynebactériums trouvés dans les fragments impétigineux, étaient des bâtonnets grêles, légèrement incurvés, Gram ++, décolorable par l'action prolongée de l'alcool. Sur gelose ascite, la culture donnait des colonies en tout semblable aux vrais diphtériques.

Nous avons inoculé deux cobayes ; chez l'un nous avons fait immédiatement avant l'inoculation, 800 A. E. intra cardiaques, puis 1 cm³ 5 sous la peau de culture en bouillon vieillie de 24 heures ; chez l'autre qui n'a pas reçu la dose d'antitoxine, mais seulement 1 cm.³ 5 de culture en bouillon, nous avons noté une légère nécrose de la peau.

Etudiant l'action sur les sucres nous avons constaté que ces bacilles fermentaient : la glycérine glucosée, galactose, lévulose, mannose, lactose, l'amidon, dextrine. Ne fermentaient point : le saccharose, la mannite.

En conclusion les bâtonnets isolés étaient des bacilles diphtériques peu virulents.

OBSERVATION XXIII

BOES ET SCHROEDER

(Diphthérie et Prurigo), 1930

Un garçon de 12 ans est admis au Frederiksberg-Hôpital pour un prurigo atypique. Il a été soigné auparavant quatre fois pour cette même affection.

A l'âge de 2 ans, il a fait une diphthérie pharyngienne sévère. Depuis sa première atteinte de Prurigo, il n'a jamais été complètement guéri ; il a toujours du prurit. En ce moment il présente un prurigo avec des lésions de grattage, et des éléments humides, à localisations différentes du prurigo de Hébra.

L'affection ne cédant pas au traitement habituel, on fait des prélèvements au niveau des parties excoriées afin de rechercher le germe en cause ; le laboratoire de l'Hôpital indique la présence de bacilles diphthériques.

A la suite d'examen encore plus complets, on a trouvé que les bâtonnets isolés se comportaient comme de véritables bacilles diphthériques, en culture et sur les sucres. L'inoculation à 2 cobayes, pratiquée comme dans l'observation précédente a été complètement négative.

Dans le cas présent, on avait à faire à des bacilles diphthériques avirulents.

OBSERVATION XXIV

(Résumé inédit), P^r GOUGEROT

(Diphthérie cutanée greffée sur des brûlures)

Deux cas où la diphthérie s'est greffée sur des brûlures, et, méconnue, a provoqué une paraplégie ; les malades me sont

envoyés avec le diagnostic de myélite et ulcérations syphilitiques. Les ulcérations cutanées n'ont rien de caractéristique, ni pseudo-membrane, ni nécrose ; aucun signe de Σ chez ces malades. B. W. normaux. Découverte de B. diphtérique dans les lésions ulcéreuses. Guérison par le sérum antidiphtérique.

OBSERVATION XXV

(Inédite)

D^r MILIAN et Mlle RIOM, 1931

(Diphtérie primitive de la face)

Un nourrisson de 5 mois et demi est amené dans le service le 20 février 1931 pour eczéma de la face. Cet eczéma apparut il y a 4 mois, était soigné à l'hôpital des Enfants-Malades et semblait évoluer favorablement, quand à partir du 12 février il s'est manifestement aggravé et s'est montré rebelle aux traitements appliqués jusqu'ici.

A son entrée, la figure est rouge, oedématisée dans toute son étendue ; le front et les joues sont recouverts d'une sérosité jaunâtre qui fait songer à un eczéma impetiginisé. Les paupières sont gonflées, infiltrées, la paupière supérieure recouvrant la paupière inférieure, empêche de découvrir le globe oculaire ; elles sont comme distendues par du pus, ainsi qu'on l'observe dans l'ophtalmie purulente du nouveau-né.

Dans l'angle interne des yeux, on note, outre un écoulement de pus, un enduit blanc, verdâtre, pseudo-membraneux qui fait songer à une diphtérie. Le tout dégage une odeur fétide.

L'enfant ne présente cependant ni jettage nasal, ni érosion sous-narinaire, pas de fausse membrane dans la gorge, ni

rougeur, ni tuméfaction des amygdales, pas d'adénopathie cervicale. Il a une voix claire, ne tousse pas ; mais l'état général est grave ; T° à 41°, l'enfant est flasque, sa tête bal-lante.

Un frottis immédiatement pratiqué, montre des microbes présentant tous les caractères de bacille diphtérique, en grande abondance, presque à l'état pure, quelques-uns phagocytés. On fait de suite 40 cm³ de sérum sous-cutané.

Le lendemain 21 février, la figure est déjà détergée, mais il reste sur le front des érosions polycycliques recouverts de véritables fausses membranes, blanchâtres ; une d'entre elles particulièrement nette, siège au-delà de l'angle externe de l'œil gauche. La culture montre des bacilles diphtériques à l'état de pureté, dans sa forme longue, dont les réactions d'identifications (fermentation des sucres) ont été pratiquées.

Dans le nez, l'ensemencement montre du bacille diphtérique associé à des microbes banaux ; mais dans la gorge il n'y a pas de Löffler.

Deux cobayes sont inoculés : l'un avec la culture meurt en 48 heures, avec des fausses membranes sur le péritoine et une congestion des capsules surrénales.

L'autre avec l'enduit purulent, succombe en 4 jours avec au point d'inoculation un œdème sanglant et une adénopathie satellite.

Durant les 3 jours qui suivent, 22-23-24 février (de même que le 21) l'enfant reçoit 60 cm³ par jour de sérum anti-diphtérique. Dès la 2^e injection, la T° qui évoluait entre 37°5 et 40°, descend à 38° et s'y maintient.

Le 25 février, l'éruption prend le type de l'eczéma craquelé, mais dans l'angle externe de l'œil gauche persiste une érosion diphtéroïde où l'ensemencement pratiqué la veille montre du bacille de Löffler. Les paupières sont moins œdématisées, bien que les yeux restent toujours fermés, et l'examen ophtalmologique praticable seulement ce jour-là, per-

met de constater une conjonctivite avec kératite en voie de cicatrisation. On refait deux fois 60 cm³ de sérum, puis 40 cm³ les deux jours suivants.

Le 2 mars, l'œdème des paupières a complètement disparu (l'enfant ouvre les yeux), l'enduit diphtéroïde également et l'ensemencement est négatif. On cesse la sérothérapie.

Le 4 mars, alors que l'eczéma apparaît très net et typique, avec une plaque sur le thorax et le bras gauche ; que l'on ne trouve plus trace de lésion diphtéroïde, la T° remonte à 39°², l'enfant présente de la polypnée avec léger tirage sus-sternal. Cependant, il n'y a pas lieu de soupçonner le croup ; rien à la gorge, la voix est toujours claire. Pas de signe de localisation à l'auscultation ; pas d'éruption pouvant faire penser à des accidents sériques. On lui injecte 100 cm³ de sérum ; la T° s'abaisse à 37° et y reste pendant 3 jours, puis oscille entre 37° et 38°⁵.

Le 11 mars, l'enfant boit bien, ne tousse pas, n'est plus dyspnéique, mais il persiste un léger enchifrenement, bien que l'ensemencement des fosses nasales soit négatif.

Le 13 mars, l'enfant est guéri de la diphtérie cutanée, mais son eczéma est en pleine évolution, rouge et suintant. Brusquement durant la matinée du 13, il vomit, pâlit, devient flasque, sa T° monte à 40° ; il présente de la polypnée, quelques râles de bronchites diffuses. Après deux enveloppements sinapisés, et un demi cm³ d'adrénaline intramusculaire, il semble réagir et son état s'améliore.

Le 14 mars, durant l'après-midi, brusque aggravation et l'éruption eczémateuse s'efface complètement, l'enfant est pâle, cyanosé, et meurt avec une T° à 41° 3/10 comme succombent les nourrissons eczémateux soignés dans les crèches (disparition rapide et totale de l'eczéma, pâleur, hyperthermie).

Autopsie : Congestion œdémateuse des deux poumons ;

quelques îlots de dégénérescence graisseuse du foie ; surrénales vides de leur contenu.

En résumé : Il s'agit d'une diphtérie cutanée greffée sur un eczéma de la face ne semblant pas secondaire à une diphtérie des muqueuses, puisque pas de bacilles diphtériques dans la gorge, pas d'érosion sous-narinaire permettant de supposer qu'une lésion nasale aurait gagné secondairement les téguments. Graves complications oculaires, puisqu'il persistait sur la cornée du côté gauche, une lésion de kératite cicatricielle qui risquait de compromettre pendant longtemps la vision.

Conclusions

1°) La diphtérie cutanée se présente sous deux aspects cliniques : primitive ou secondaire. La diphtérie primitive est extrêmement rare.

2) La diphtérie cutanée secondaire à une angine, cas le plus fréquent, a été surtout observée à une période où il n'existait pas de traitement spécifique.

3) Le plus généralement, quand elle s'accompagne de la formation de fausses membranes, le diagnostic est facile ; quelquefois, c'est parce que la lésion cutanée ou muqueuse, d'aspect banal, est torpide et détermine une profonde atteinte de l'état général, que l'on est éclairé par l'examen microscopique. Aucun signe clinique n'attire l'attention dans ce cas ; le seul aide est la bactériologie.

4) Le mode d'évolution de la diphtérie cutanée relève, comme pour l'angine, du traitement spécifique : Sérum en injection sous la peau, et en application locale. Peut-être l'arsenobenzol en pansement pourra-t-il avoir une action bienfaisante ; on peut l'essayer, mais toujours associé à la sérothérapie.

5) Le pronostic grave autrefois doit être considéré comme bénin, à partir du moment où le diagnostic fait, est certain. Grande utilité du Laboratoire qui est indispensable à la Clinique.

6) On n'observe plus aujourd'hui de paralysies consécutives à des diphtéries cutanées ; celles-là étaient autrefois une complication aussi à redouter que dans l'angine.

7°) Depuis la découverte de l'anatoxine, la diphtérie tend de plus en plus à disparaître.

Vu, le Doyen : *Vu, le Président :*

BALTHAZARD.

TANON.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLETY.

Bibliographie

- AVIRAGNET et Mlle SOUDIER. — Bulletin Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 12 juillet 1930, page 830.
- BEHDJET et CHEREFEDDIN. — Multiple gangrenous ulcers, case. — Dermatol. Wochenschr., 30 août 1930, page 1303.
- BIBERSTEIN H. — Diphteria cutaneous, general considerations. — Klin. Wochenschr., 25 juin 1927, p. 1242.
- BOES et SCHROEDER. — Diphteria cutaneous two cases. — Ugesk. f. laeger, 13 février 1930, p. 169 et Dermatol. Wochenschr., 22 mars 1930, p. 405-406.
- BORIANI. — Diphtérie primitive du nez et de l'oreille. — Valsava Roma, 1925, p. 478-481.
- BRETONNEAU. — Traité de la diphtérie, Paris 1926.
- COSTA et TROISIER. — C. R. Société Biologique, 28 juillet 1927.
- GEIGER R. — Diphteria cutaneous Modern method of treatment. — Wien. Med. Wochenschr., 19 mai 1928, p. 674 et Wien. Klin. Wochenschr., juin 1928, p. 915-919.
- GOODALL et WASHBOURN. — Infection disease, 1928, page 172.
- GREENBAUM. — American Journal disease Children, 1924, p. 51.
- GYOU. — Mémoire et Bulletin Société Médico Chirurgicale des Hôpitaux de Bordeaux, 1868.
- HAN et REVOL. — Lyon Medical, 16 août 1903, page 253.
- HUTINEL. — Maladies des enfants, tome I.

- HARTMANN. — Arch. fur Dermatolog. und syphilis, 1928.
- KOLB. — Diphteria cutaneous clinica cases. — Orvosi hetil, 23 août 1930, p. 856.
- KNOWLESS et FRESCOLN. — Journal of the American Medical Association, 1^{er} avril 1914.
- LENZ. — Dermatol. Wochenschr., 1923.
- LEREBoulLET. — Manuel clinique et thérapeutique de la diphtérie, p. 151-3.
- LABBÉ et DEMARQUE. — Revue mensuelle des Maladies de l'enfance, Février 1904.
- MARFAN. — Leçons cliniques sur la diphtérie.
- P.-L. MARIE. — Paris Médical, 12 janvier 1918. — Journal Médical français, janvier 1920.
- L. MARTIN. — C. R. Société Médicale Hôp. Paris, 1913, p. 381.
- MARTIN et LOISEAU. — C. R. Société Biologique, 22 juillet 1916.
- MARTINHO DA ROCHA. — Brasil Medical, 3 décembre 1927, p. 1284-86 (Diphtérie cutaneous case).
- MAILLARD. — Diphtérie cutanée, un cas Rev. gén. de Clin. et de therap., 26 fév. 1927, p. 136.
- MILIAN. — C. R. Société Dermatol., mars 1931.
- MASSEY et RUSSELL. — Dipht. cutaneous case, as cause of outbreak. — Brit. med. Journal, 1^{er} juin 1929, p. 992.
- MONGROVIUS. — Dipht. cutaneous case. — Arch. f. dermatol. und Syphilis, 1929, p. 45.
- Dipht. cutaneous diphteroïd ulcer cause by modified two diphteria bacillus in Zentralblatt f. Bakteriol., 10 mai 1929, p. 49-54.
- NYFELDT. — Diphteria cutaneous. — Uges. R. F. Lager, 20 février 1929, p. 129.
- NOVOTELNOWA. — Rousski Westnick Dermatol., juin 1928.
- PANAYOTATOU. — Rev. Medec. et d'hygiène tropicale, Paris, 1923, p. 121-134.

POLLACK. — Diphtérie de l'oreille.

— Policlinico Sezione pratica, 6 mai 1929, p. 630.

POLLAND. — Dermatol. Zeitschrift, 1921.

QUIROGA. — Rev. Société Argentine de Biologie, 1929.

L. RADICE. — Annale Italiani di Chirurgia, Napoli 1923, p. 848-869.

E. SCHWARTZ. — Dipht. cutaneous, local immunity and infection. — Boll. di Istitut sieroterapia Milanese, février 1929, p. 129.

— Dipht. cutaneous local immunity and experimental skin infection. — Societa intern. di microbiologia.

— Boll. di Sez. Italiani, février 1929, p. 34.

SCARPELLINI. — Rev. di Biologia, Roma, 1925.

A. SCHUCHT. — Arch. f. dermatologie and syphilis, 1907.

SLATER. — Lancet, 1908, p. 15.

SOWADE. — Arch. f. Dermatol. und Syphilis, 1912.

TIERCHE. — Correspondenz. Blatt. f. Schweizer Aerzte, 1^{er} août 1908.

TROUSSEAU. — Clinique Médicale Hôtel-Dieu, 1828, tome I.

Urologie and cutaneous Review, 10 oct. 1928, p. 655 ; novembre 1928, p. 741.

VON MARSCHALKO. — Arch. J. Dermatol. und Syphilis, 1^{er} février 1909.

—+—

Limoges, Imprimerie Commerciale Perrette

—+—

